

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **62169795 A**(43) Date of publication of application: **25.07.87**

(51) Int. Cl

C07F 9/58
A61K 31/675
A61K 31/675

(21) Application number: **61011255**(22) Date of filing: **22.01.86**(71) Applicant: **NISSAN CHEM IND LTD**

(72) Inventor: **SETO KIYOTOMO**
SAKOTA RYOZO
TANAKA SAKUYA

(54) **DIHYDROPYRIDINE PHOSPHONIC ACID CYCLIC ESTER**

(57) Abstract:

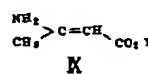
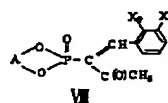
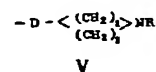
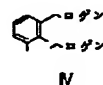
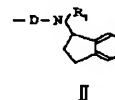
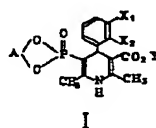
NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I {A represents (1W3C alkyl-substituted) 1,3-propylene; Y represents Y_1 when either one of X_1 and X_2 represents H and the other represents nitro, halogen atom or trifluoromethyl; Y_1 represents 13W20C alkyl, formula II (R_1 represents 1W3C alkyl; D represents 2W6C alkylene), -D-N(R_2)₂ [R_2 represents (methyl-substituted)cyclopentyl, etc.] etc.; Y represents Y_1 or Y_2 when formula III represents formula IV; Y_2 represents formula V (R_3 represents alkyl substituted by aromatic group); Y represents Y_1 , Y_2 or Y_3 when formula III represents formula VI, etc.; Y_3 represents formula VII (R_4 and R_5 represent 1W6C alkyl, etc.)}.

EXAMPLE: 2-(N-(1-Indanyl)-N-methyl)amino ester of 5-(2,2-dimethyl trimethylenedioxyphosphinyl)-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid.

USE: An oral antihypertensive agent.

PREPARATION: A compound expressed by formula VIII is reacted with a compound expressed by formula IX.

COPYRIGHT: (C)1987,JPO&Japio



⑫ 公開特許公報(A)

昭62-169795

⑪ Int. Cl.⁴C 07 F 9/58
A 61 K 31/675

識別記号

ABN
ABS

庁内整理番号

7055-4H
7252-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)7月25日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全9頁)

⑭ 発明の名称 ジヒドロピリジンホスホン酸環状エステル

⑮ 特 願 昭61-11255

⑯ 出 願 昭61(1986)1月22日

⑰ 発 明 者 瀬 戸 浄 智 船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究
所内⑱ 発 明 者 迫 田 良 三 船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究
所内⑲ 発 明 者 田 中 作 彌 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産化学工業株式会
社生物化学研究所内

⑳ 出 願 人 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

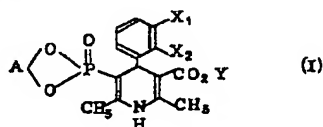
明 細 書

1 発明の名称

ジヒドロピリジンホスホン酸環状エステル

2 特許請求の範囲

(1) 一般式 (I)



(式中、Aは1ないし4つのC₁~C₃アルキル基
によって置換されているもよい3-プロピレ
ン基を意味し;

X₁, X₂の一方が水素原子であり、残りの一方
がニトロ基、ハロゲン基またはトリフルオロメ
チル基であるときは、YはY₁を意味し、更にY₁
はC₁₅~C₂₀のアルキル基、 $-D-N\begin{matrix} R_1 \\ | \\ \text{Cyclohexyl} \end{matrix}$

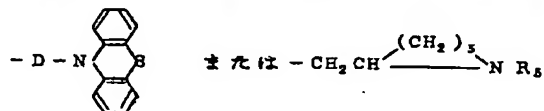
(R₁はC₁~C₃のアルキル基であり、DはC₂~C₆
のアルキレン基である)、 $-D-N(R_2)_2$ (R₂は
無置換のまたはメチル基によって置換されたシ

クロベンチルまたはシクロヘキシル基である)、

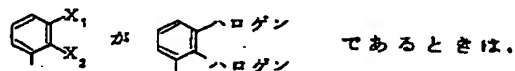
$-D-N\begin{matrix} B \\ | \\ \text{Cyclohexyl} \end{matrix}$ (Bは、芳香族基またはアラルキル
基によって置換された1,5-ペンタレン基また
は1,4-プタレン基である)、 $-D-N\begin{matrix} (CH_2)_m \\ | \\ (CH_2)_l \end{matrix}$

(lは0または1であり、mは2または3であ
る)、 $-D-N\begin{matrix} (CH_2)_3 \\ | \\ (CH_2)_2 \end{matrix} NR_3$ (R₃は1つまたは2
つの芳香族基によって置換されたアルキル基で
ある)、 $-D-N\begin{matrix} R_1 \\ | \\ \text{Cyclohexyl} \end{matrix}$ (D, R₁は上述と同意味で

ある)、 $-CH_2CH_2CN, \begin{matrix} (CH_2)_k \\ | \\ N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix} \end{matrix}$ (R₁, R₂は
上述と同意味であり、kは3または4である)

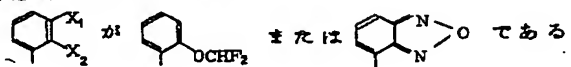


(R₃は上述と同意味である)であり、



であるときは、

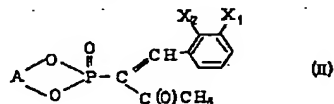
YはY₁(Y₁は上述と同意味である)またはY₂であり、Y₂は $-D-\langle \begin{smallmatrix} (CH_2)_2 \\ (CH_2)_2 \end{smallmatrix} \rangle NR_3$ (D、R₃は上述と同意味である)であり、



ときは、YはY₁、Y₂(Y₁とY₂は上述と同意味である)またはY₃であり、Y₃は $-D-N\langle \begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix} \rangle$ (R₄、

R₅は、C₁~C₆のアルキル基、芳香族基または1ヶまたは2ヶの芳香族基によって置換されたアルキル基であり、Dは上述と同意味である。)で示される化合物または可能な場合はその薬理的に許容される塩。

(2) 一般式 (iii)



(式中、A、X₁およびX₂は、特許請求の範囲第(1)項に記載の一般式(I)の説明と同意味である)で示される化合物と。

- 3 -

で示される化合物または可能な場合はその薬理的に許容し得る塩から選ばれた1種または2種以上を含有することを特徴とする循環器系障害改善薬。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、経口抗高圧作用があり、人間を含めたほ乳動物の³心臓、脳血行障害、高血圧症等の循環器系疾病の治療に有用である5-ホスホン酸環状エステル-3-カルボン酸エステル-ジヒドロビリジンに関する。

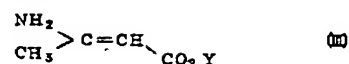
また、上記化合物を含有することを特徴とする抗高圧剤および上記化合物の製造に関する。

(従来の技術)

ヨーロッパ特許公開公報0141222号(以下、文献aという。)および0159040号(以下、文献bという。)に本発明化合物と類似した5-ホスホン酸環状エステル-3-カルボン酸エステル-ジヒドロビリジン類の記述がある。

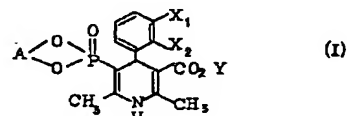
- 5 -

一般式 (ii)



(式中、Yは、特許請求の範囲第(1)項に記載の一般式(I)の説明と同意味である)

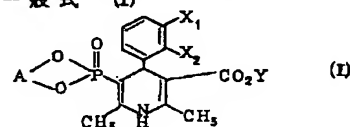
で示される化合物とを反応させることを特徴とする一般式(I)



(式中、A、X₁、X₂およびYは上述と同意味である。)

で示される化合物の製造法。

(a) 一般式 (I)



(式中、A、X₁、X₂およびYは特許請求の範囲第(1)項記載の一般式(I)の説明と同意味である。)

- 4 -

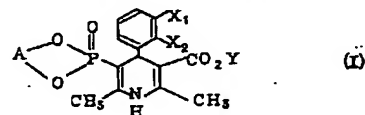
(発明が解決しようとする問題)

上記文献aとbに記載された化合物より更に経口的抗高圧活性が高く、作用の持続が長く、心悸昂進が弱い5-ホスホン酸環状エステル-3-カルボン酸エステル-ジヒドロビリジン類を探索した。

その結果、以外にも本発明化合物群がこれらの条件を満たすと期待されることを見出した。

(問題点を解決するための手段)

本発明の化合物は、一般式(I)



(式中、Aは1ないし4コのC₁~C₅アルキル基によって置換されていてもよい3-プロピレン基を意味し；

X₁、X₂の一方が水素原子であり、残りの一方がニトロ基、ハロゲン基またはトリフルオロメチル基であるときは、YはY₁を意味し、更にY₁

- 6 -

は $C_{13} \sim C_{20}$ のアルキル基, $-D-N \begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$ (R_1

は $C_1 \sim C_3$ のアルキル基であり, D は $C_2 \sim C_6$ のアルキレン基である), $-D-N(R_2)_2$ (R_2 は無置換のまたはメチル基によって置換されたシクロペンチルまたはシクロヘキシル基である), $-D-N \begin{array}{c} B \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$ (B は, 芳香族基またはアラルキル基によって置換された 1,5-ベンチレン基または 1,4-ブチレン基である), $-D-N \begin{array}{c} (\text{CH}_2)_m \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$

(m は 0 または 1 であり, m は 2 または 3 である), $-D-N \begin{array}{c} (\text{CH}_2)_s \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array} NR_3$ (R_3 は 1 ケまたは 2 ケの芳香族基によって置換されたアルキル基である), $-D-N \begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$ (D, R_1 は上述と同

意味である), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$,

$\begin{array}{c} N \begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array} \\ \diagup \quad \diagdown \\ (\text{CH}_2)_K \end{array}$ (R_1, R_3 は上述と同意味であり,

K は 3 または 4 である) $-D-N \begin{array}{c} B \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$

- 7 -

の不整炭素原子を有するが, 本発明はこれらの光学異性体の全てをも包含する。

次に, 各置換基について更に具体的に説明する。なお, 本発明は下記の具体例によって限定されるものではない。

A は, 1 ないし 4 コのメチル基によって置換されていてもよい 1,3-プロピレン基を意味する。その具体例としては, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 等が挙げられる。

X_1, X_2 の具体例としては, 水素原子, 塩素原子, フッ素原子, 臭素原子, ヨウ素原子, トリフルオロメチル基またはジフルオロメトキシ基, 更に $\begin{array}{c} X_1 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$ として $\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$ が挙げられる。

R_1 の具体例としては, メチル基, エチル基, プロピル基, イソプロピル基, ~~就中メチル基が~~ 挙げられる。

D の具体例としては無置換のまたは 1 乃至 2 コのメチル基またはエチル基によって置換された炭素鎖数 2 乃至 6 コのアルキレン基が挙げら

または $-\text{CH}_2\text{CH} \begin{array}{c} (\text{CH}_2)_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} R_3 \end{array}$

(R_3 は上述と同意味である) であり,

$\begin{array}{c} X_1 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$ が $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$ ハロゲン であるときは,

Y は Y_1 (Y_1 は上述と同意味である) または Y_2 であり, Y_2 は $-D-N \begin{array}{c} (\text{CH}_2)_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array} NR_3$ (D, R_3 は上述と同意味である) であり,

$\begin{array}{c} X_1 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$ が $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{OCH}_2\text{F}_2 \end{array}$ または $\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$ であ

るときは, Y は Y_1, Y_2 (Y_1 と Y_2 は上述と同意味である) または Y_3 であり, Y_3 は $-D-N \begin{array}{c} R_4 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R_5 \end{array}$

(R_4, R_5 は, $C_1 \sim C_6$ のアルキル基, 芳香族基または 1 ケまたは 2 ケの芳香族基によって置換されたアルキル基であり, D は上述と同意味である) である。] で示される化合物または可能な場合はその薬理的に許容される塩である。

また, 一般式(I)で示される化合物は 1 ケ以上

- 8 -

れる。

B の具体例としては, フェニル基またはベンジル基によって置換された 1,5-ベンチレン基または 1,4-ブチレン基が挙げられる。

R_3 の具体例としては, 無置換のまたは置換されたベンゼン環の 1 乃至 2 コによって置換されたメチル基, エチル基, n-プロピル基等が挙げられる。

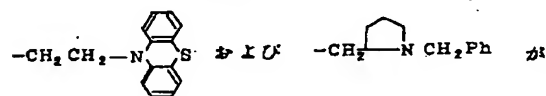
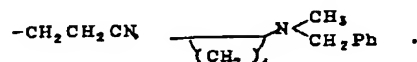
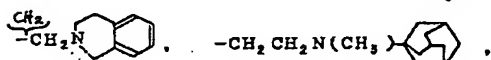
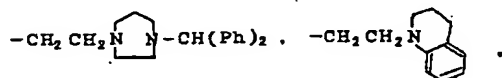
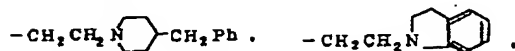
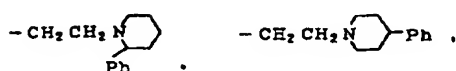
R_4, R_5 の例としては, 炭素数 1 から 6 のアルキル基, 無置換のまたは置換された 5 ~ 6 員環の含窒素, 含酸素または含硫黄芳香環またはベンゼン環, 更にこれら芳香環 1 乃至 2 コによって置換された炭素数 1 乃至 4 のアルキル基が挙げられる。

R_4, R_5 の更に具体的な例としては, 直鎖のまたは分枝した炭素数 1 乃至 6 のアルキル基, ベンジル基, β -フェネチル基および γ -フェニルプロピル基が挙げられる。

更に, Y の例を具体的に挙げる。(以下 Ph はフェニル基を意味する。) Y_1 の例としては炭素

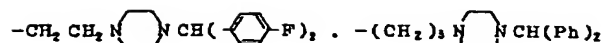
- 9 -

数 13 乃至 16 のアルキル基, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-\text{CH}_3$



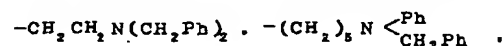
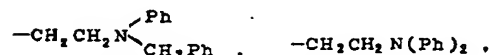
挙げられる。

Y_2 の例としては, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ 。



および $-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ が挙げられる。

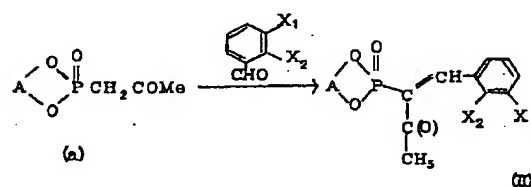
Y_3 の例としては, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ 。



$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ または $-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)_2$ が挙げられる。

本発明化合物は下記のスキーム 1 に従って合成される。

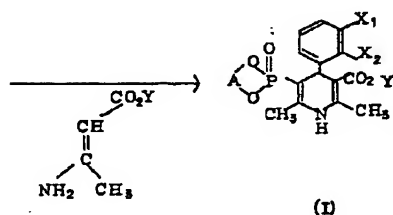
[スキーム 1]



(a)

(b)

- 11 -



(c)

(スキーム 1 中の A, X_1 , X_2 および Y は一般式 (I) の説明と同意味である。)

本発明は、スキーム 1 によって示されるように一般式 (II) によって示される化合物に、一般式 (III) によって示される化合物を不活性溶媒中反応させることを特徴とする一般式 (I) の製造法にも関する。

原料化合物 (II) は既知の技術を応用することによってアセトニルホスホン酸環状エステル (a) とベンズアルデヒド類との反応から得ることができ、原料化合物 (II) は対応するカルボニル化合物とアンモニアとの反応で容易に得られる。原料化合物 (II) は対応するカルボニル化合物とアンモ

- 12 -

ニアを混合することで反応系内で生成させてもよく、必ずしも単離する必要はない。

不活性溶媒とは、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、1,2-ジメトキシエタン、THF などのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、ベンズニトリルなどのニトリル系溶媒、DAM, DMF, N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒、DMBO やスルホランなどのスルホキシド系溶媒、酢酸エチルやテトラヒドロフランなどのエステル系溶媒の他にピリジンなども利用することが可能である。

反応は、室温～200℃の間、好ましくは60～140℃の間で、1時間～100時間、好ましくは5時間～20時間加熱することによって行なわれる。

本発明化合物は、下述の発明の効果の試験例に示したように経口的抗高圧作用を示すので、血管拡張による低乳動物の狭心症、脳血行障害、

- 13 -

-1042-

- 14 -

高血圧症等の循環器系疾病の治療に有用である。

本発明化合物を、上記治療の目的に使用する
場合、この種のジヒドロビリジン類と、薬学的
に、または獣医学的に許容可能な希釈剤または
担体とからなる薬学的または獣医学的組成物に
形成される。

これらの組成物は経口投与に適した形態と
え錠剤またはカプセル剤、経皮投与に適した形
態とえ軟膏または湿布剤、吸入剤に適した形
態とえスプレーに適したエアロゾルまたは溶
液、非経口投与に適した形態とえ注射剤とし
て使用するのに適した無菌の水溶液剤、または
肛門または膣、直腸等内に使用するのに適した
坐剤の形で使用することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、全組
成物の重量に対して、本発明化合物を約0.1～
99.5%、好ましくは約0.5～95%を含有す
る。

本発明化合物にまたは本発明化合物を含有す
る組成物に加えて、他の薬学的にまたは獣医学

的に活性な化合物を含ませることができる。

また、これらの組成物は本発明化合物の複数を
含ませることができる。

本発明化合物を含有する薬物の1日当りの投
薬量は、治療する症状の種類と程度および個人
差(年齢、性別、感受性等)によって差がある。
静脈内投与による1日当りの投薬量は、体重1
kg当り活性成分0.0001～10%、好ましく
は0.0005～1%である。経口投与および経
皮投与による1日当りの投薬量は同様に、体重
1kg当り活性成分0.001～100%である。
また、膣、直腸等内に坐薬の形で投与する場合
の1日当りの投薬量は、体重1kg当り活性成分
0.001～200%、好ましくは0.005～
100%である。吸入剤の活性成分の含有量は
0.1～10%好ましくは0.1～2%である。
これら1日当りの投薬量を必要に応じて、1日
当り2回以上に分けて投与することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、常法
で製造することができ、かつ常用の賦形剤を配

- 15 -

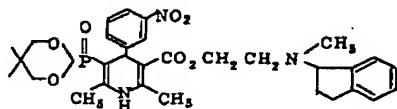
合することができる。

(実施例、試験例、製剤例)

以下に本発明を実施例、製剤例および試験例
によりさらに具体的に説明するが、本発明の範
囲はこれらに制限されるものではない。なお、
下記構造式中のPhはフェニル基を意味する。

実施例1

5-(2,2-ジメチルトリメチレンジオキシ
ホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-
ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-
3-カルボン酸 2-(N-(1-インダニル)-
N-メチル)-アミノエチルエステルの合成



環状(2,2-ジメチルトリメチレン) α-
アセチル-3-ニトロステリルホスホネート10
%に3-アミノクロトン酸2-(N-(1-イ
ンダニル)-N-メチル)-アミノエチルエス

- 17 -

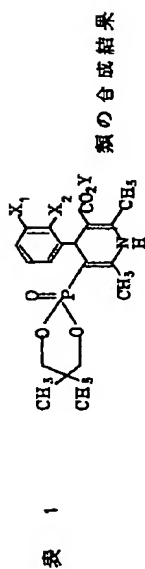
-1043-

テル0.82gをトルエン20mlに溶解し、7時
間還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:酢
酸エチル)に付し、表記化合物を得た。

以下同様な方法で実施例2～47の化合物を
得た。得られた化合物の構造、収率、性状、及
びマススペクトルを表1～4に掲載した。

- 16 -

- 18 -



実施例	X ₁	X ₂	Y	収率 (%)	性 (mp, °C)	M _B ; π / _g (強度比)
1	NO ₂	H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂ Ph	30	黄色油状物	116(100) 173(17) 595(2, M ⁺)
2	H	Cl	'	67	'	116(100) 173(32) 584(1, M ⁺)
3	Cl	Cl	'	70	黄色固体 (125-126)	117(60) 146(100) 618(1, M ⁺)
4	NO ₂	H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂ Ph	49	黄色油状物	194(100) 207(24) 629(1, M ⁺)

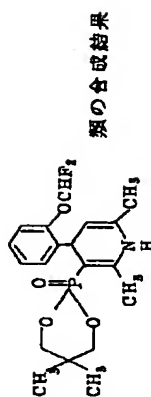
実施例	X ₁	X ₂	Y	収率 (%)	性 (mp, °C)	M _B ; π / _g (強度比)
5	H	Cl	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂ Ph	77	黄色固体	194(100) 207(33) 618(1, M ⁺)
6	NO ₂	H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂ Ph	57	黄色油状物	160(100) 178(59) 595(1, M ⁺)
7	H	Cl	'	80	'	174(100) 405(3) 584(1, M ⁺)
8	NO ₂	H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂ Ph	56	黄色固体	174(100) 405(3) 592(2)
9	Cl	Cl	'	49	'	174(100) 300(5) 408(1)
10	H	NO ₂	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂ Ph	45	黄色油状物	174(100) 187(47) 609(1, M ⁺)
11	NO ₂	H	'	55	'	174(77) 187(100) 609(4, M ⁺)

実施例	X ₁	X ₂	Y	収率 (%)	性 (mp, °C)	M _B ; π / _g (強度比)
12	H	Cl	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂ Ph	56	黄色油状物	174(66) 187(100) 598(5, M ⁺)
13	Cl	H	'	52	黄色固体 (95)	174(58) 187(100) 598(5, M ⁺)
14	Cl	Cl	'	37	' (2155)	174(75) 187(100) 632(4, M ⁺)
15	NO ₂	H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂ Ph	37	黄色油状物	188(100) 201(56) 623(2, M ⁺)
16	H	Cl	'	61	'	188(59) 201(100) 612(4, M ⁺)
17	NO ₂	H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂ Ph	57	黄色油状物	145(100) 443(29) 548(37) 567(12, M ⁺)
18	H	Cl	'	55	黄色固体 (134-136)	145(100) 443(17) 556(11, M ⁺)

実施例	X ₁	X ₂	Y	収率 (%)	性 (mp, °C)	M _B ; π / _g (強度比)
19	Cl	Cl	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂ Ph	61	黄色固体 (157)	145(100) 443(7) 598(7, M ⁺)
20	Cl	Cl	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂ Ph	60	黄色固体 (206-207)	44(100) 167(32) 408(5)
21	NO ₂	H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂ Ph	45	黄色油状物	538(44) 701(100) 714(71, M ⁺)
22	H	Cl	'	45	'	394(63) 536(21) 704(100, M ⁺ +1)
23	Cl	Cl	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂ Ph	74	淡黄色固体 (158)	125(100) 167(29) 428(39) 737(18, M ⁺)
24	Cl	Cl	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂ Ph	67	' (141)	203(100) 300(44) 759(12, M ⁺)
25	Cl	Cl	-(CH ₂) ₆ N(CH ₂) ₂ Ph	55	淡黄色油状物	125(76) 203(100) 773(12, M ⁺)

実施例	X ₁	X ₂	Y	収率 (%)	性 状 (mp, °C)	M _B ; m/e (強度比)
39	Cl	H	-C ₁₀ H ₁₈ -n	65	黄色油状物	365(15) 524(100) 635(12, M ⁺)
40	Cl	Cl	,	25	,	524(100) 632(20) 669(5, M ⁺)

表 2

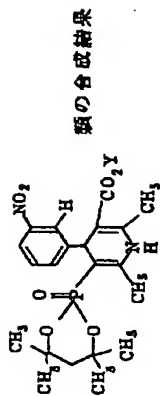


実施例	X ₁	X ₂	Y	収率 (%)	性 状 (mp, °C)	M _B ; m/e (強度比)
41			-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂	70	黄色油状物	91(51), 210(100) 575(59)
42			-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂	77	無色固体 (1395)	91(49), 209(100) 652(M ⁺ 7)
43			-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂	75	無色固体 (214)	167(100), 278(63), 426(54), 721(M ⁺ 46)
44			-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂	29	黄色油状物	187(100), 442(15), 630(M ⁺ 10)

実施例	X ₁	X ₂	Y	収率 (%)	性 状 (mp, °C)	M _B ; m/e (強度比)
26	NO ₂	H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂	38	淡黄色油状物	135(100) 548(91) 613(5, M ⁺)
27	Cl	Cl	,	63	,	135(100) 491(75) 636(4, M ⁺)
28	NO ₂	H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂	51	,	174(100) 606(22) 623(7, M ⁺)
29	Cl	Cl	,	69	,	174(100) 566(16) 646(10, M ⁺)
30	NO ₂	H	-CH ₂ CH ₂ CN	85	黄色固体 (222~223)	353(100) 458(28) 475(4, M ⁺)
31	H	Cl	,	73	(204~207)	—
32	Cl	H	-CH ₂ CH ₂ CN	64	淡黄色固体 (184~185)	328(20) 353(100) 464(5, M ⁺)

実施例	X ₁	X ₂	Y	収率 (%)	性 状 (mp, °C)	M _B ; m/e (強度比)
33	NO ₂	H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂	48	黄色油状物	120(100) 201(78) 532(22) 623(4, M ⁺)
34	H	Cl	,	73	,	201(100) 521(21) 612(7, M ⁺)
35	NO ₂	H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂	56	黄色固体	225(100) 449(40) 647(80)
36	Cl	Cl	,	48	,	212(100) 472(25) 670(50, M ⁺)
37	NO ₂	H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂	71	黄色油状物	146(56) 565(100) 582(12, M ⁺ 1)
38	H	Cl	,	52	,	159(100) 500(27) 670(11, M ⁺)

表 3



実施例	Y	収率 (%)	性状 (mp. °C)	M ₈ 平均 (強度比)
45	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂ Ph	37	黄色油状物	657(M ₈ ⁺ 3) 620(7) 174(100)

- 27 -

製剤例 1 : 錠剤

成分 (1000錠)

実施例1の化合物の塩酸塩	5.0(g)
乳糖	190.0
コーンスターチ	75.0
微結晶セルロース	25.0
メチルセルロース	3.0
ステアリン酸マグネシウム	2.0
	300.0

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を直接打錠法で錠剤とする。一錠当たりの重量は300mgである。

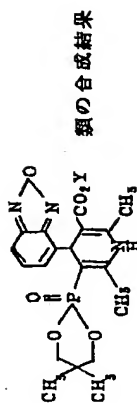
製剤例 2 : カプセル剤

成分 (1000錠)

実施例1の化合物の塩酸塩	5(g)
コーンスターチ	145
微結晶セルロース	145
ステアリン酸マグネシウム	5
	300

- 29 -

表 4



実施例	Y	収率 (%)	性状 (mp. °C)	M ₈ 平均 (強度比)
46	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂ Ph	80	黄色固体 (140)	44(100) 167(95) 300(22) 697(M ₈ ⁺ 6)
47	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂ Ph	23	茶色油状物	174(100) 359(23) 606(M ₈ ⁺ 1)

- 28 -

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を硬カプセルに充填する。1カプセル当りの内容物は300mgである。

製剤例 3 : シロップ剤

成分 (250g)

実施例1の化合物の塩酸塩	2.0(g)
白糖	50.0
グリセリン	5.0
香味剤	0.1
96%エタノール	10.0
p-オキシ安息香酸メチル	0.03
蒸留水	全量100.0gにする量

白糖および実施例1の化合物の塩酸塩を60gの温水中に溶解した後、冷却後、グリセリンおよびエタノールに溶解した香味剤溶液を加えた。ついでこの混合物に水を加えて全量100.0gにした。

- 30 -

製剤例4:散 剤

実施例1の化合物の塩酸塩	100
乳 糖	880
微結晶セルロース	100
メチルセルロース	10
	1000

上記の成分分量を計り、V型混合機に入れ均一に混合した。

(発明の効果)

(I) 降圧作用

自然発生高血圧ラット(SHR)に対し、化合物を経口投与し、血圧は尾動脈から非観血的に測定した。結果を表5に記載した。

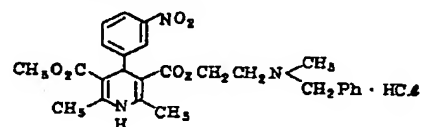
(II) 急性毒性試験

一群5匹のddYマウス(♂4週令)を用い経口投与による7日後の致死率からリッチフィールド・ウィルコクソン法によってLD₅₀を算出した。結果を表5に示した。

表 5 降圧作用と毒性試験の結果

供試化合物の 実施例番号	降 圧 作 用 投与量($\frac{mg}{kg}$)最大降圧度(mmHg)	LD ₅₀ ($\frac{mg}{kg}$)
14の塩酸塩	10 39	200
20の "	10 37	400<
25の "	15 36	600
45の "	10 35	150
対称化合物 ^{注)}	20 37	550

注) ニカルジピン



特許出願人 日産化学工業株式会社